

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A	23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
公開特許公報 (A)
昭58-131978

Int. Cl.³ 分類記号 庁内整理番号 公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307/62 7043-4C
A 61 K 31/34 A B G 6408-4C 発明の数 3
ADS 6408-4C 審査請求 未請求
A E D 6408-4C
C 07 D 405/12 8214-4C
405/14 8214-4C
407/04 7431-4C ※ (全 21 頁)

⑧アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

特 願 昭58-5144
出 願 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ①1982年1月15日②米国(US)
③339344
発 明 者 ゲイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

ト・レイン7823番地
出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カ
ンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イース
ト・マツカーティ・ストリート
307番
代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

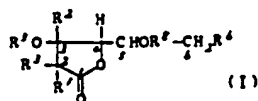
明 細 書

1 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2 特許請求の範囲

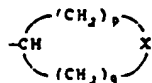
(1)式(I)で表わされる化合物およびその製法上
許容される塩。



(式中、R¹およびR²は共に水素を置換すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R³はOH、NH₂またはOR⁶を置換す。

R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、
-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₃-C₁₂)アル
キニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アル
キル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂)アルキル、
SO またはSO₂を置換す)または



(Xは前記と同義基であり、pとqの合計は1〜
6である)で表わされる基から選ばれた基を置換
し、このR⁴およびR⁵は非置換かまたは1個もしくは
2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカル
ボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコ
キシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-
C₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ば
れた基で置換されているともよい。

R⁶はH、F、またはOR⁷を置換す。

R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキル
およびベンジルから選ばれた基を置換すか、または
はR⁷およびR⁸が一緒になつて式



(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを置換すか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは
2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコキシ、
ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから
選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ
れているともよい(C₁-C₁₀)アルキル基を置換すか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) レーアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^1 または R^2 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R^1 が OR^3 で、 R^2 および R^3 が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

(7) R^1 が OR^3 で、 R^2 と R^3 が一緒になって式

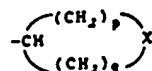


(式中、 R^1 および R^3 は前記と同意義を及ぼす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^1 は H または R^2 を及ぼし、 R^2 は OH、 OR^4 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^2 は OH である。

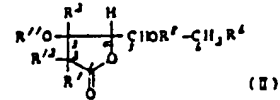
R^1 および R^2 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1~6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^1 および R^2 は非置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカル

(6) R^1 が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

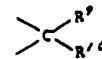
(9) (10) 下記式 (II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 は H、F、または OR^5 を及ぼす。

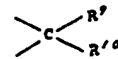
R^1 および R^2 はそれぞれ H、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^1 および R^2 が一緒になって式



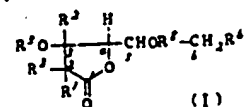
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（1個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式 R^1Z または R^2Z (Z は炭酸基を及ぼし、 R^1 および R^2 は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(b) R^1 が H 以外であり、 R^2 が OR^5 を及ぼし、 R^1 および R^2 が一緒になって式

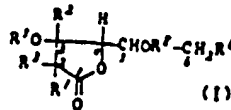


(式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を鹽加水分解して (I) 式



(式中、 R^1 は OH、 NH_2 または OR^5 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は前記

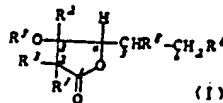
同置換である。但し、 R^2 は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を表わし、 R^5 および R^6 は14と同置換を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 R^5 または R^6 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(9)記載の方法。

00 活性成分として (I) 式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、1個以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

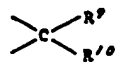


(式中、 R^5 および R^6 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 γ -(C_1-C_2)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^5 はH、F、または OR^7 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれH、(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^5 および R^6 が一様になつて式

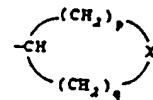


(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれHを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C_1-C_2)アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および(C_1-C_2)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_1-C_{10})アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し R^7 および R^8 の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を表わす。]

1112458-131978(3)

R^7 はOH、 NH_2 または OR^9 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれ(C_1-C_{12})アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^{10})_n-Y-R^{10}$ (n は0から12、 Y はO、Sまたは硫結合を表わす、 R^{10} はHまたは(C_1-C_2)アルキルおよび R^{10} は(C_2-C_9)シクロアルキル、(C_2-C_9)シクロアルケニル、(C_7-C_{12})ビシクロアルキル、(C_7-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X-(C_1-C_{12})アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C_1-C_2)アルキル、SOまたは SO_2 を表わす)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^7 および R^8 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C_1-C_2)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、(C_1-C_2)アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

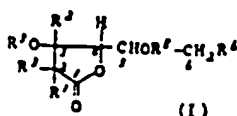
尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腎癌増殖、糖尿病、糖尿病、リウマチ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分っている(T. H. Mough II, "尿管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 212: 374-75(1978/年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、硬骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

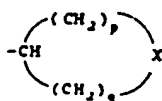
化合物が商業的で提供されることが望ましい。

本発明は異質形成能力および異相反応活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_{12}) アルキル、SOまたは SO_2 を表わす)または

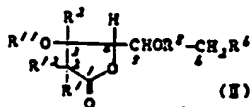


(Xは前記と同意味であり、pとqの合計は1〜

エニルは前記と同意味を表わす)を表わす。但し R^5 および R^6 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



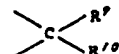
(R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同意味である。 $R^{1'}$ はHまたは R^6 (前記で定義)を、 $R^{2'}$ はOH、 OR^5 (前記で定義)または NH_2 を表わす。但し、 $R^{1'}$ がH以外の場合は $R^{2'}$ はOHである。)で表わされる化合物を、式 R^6Z または R^6Z (式中Zはポーション、ノシルまたは硫酸アルキル基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 R^6 および R^7 は前記と同意味である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) $R^{1'}$ がH以外であり、 R^4 が OR^7 を表わし、 R^7

である)で表わされる基から選ばれた基を、 R^6 および R^7 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキル、 (C_1-C_{12}) アルケニル、 (C_1-C_{12}) アルキニル、フエニル、OH、 CF_3 、 (C_1-C_{12}) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-N(C_1-C_{12})$ アルキルアミノまたはフルイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

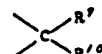
R^4 はH、F、または OR^7 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^5 および R^6 が一緒になって式



(式中、 R^7 および R^{10} はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_{12}) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_{12}) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

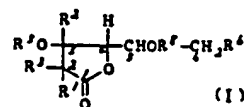
および R^6 が一緒になって式



(式中、 R^7 および R^{10} は前記と同意味である)

で表わされる基を表わす(II)式の化合物を加水分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^5 および R^6 は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

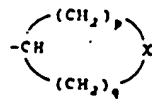
本発明の別の側面は、原料として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^{1'})_m-Y-R^{10}$ (mは0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす。 $R^{1'}$ はHまたは (C_1-C_{12}) アルキルおよび

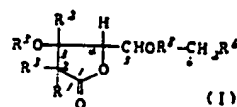
R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-\text{X}-(C_1-C_{12})$ アルキル(X は O 、 CO 、 S 、 NH 、 $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^9 および R^{10} は非置換または/個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_8)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 は OH 、 NH_2 または OR^4 を意味する。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、

$-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CHR}^{10})_m-\text{Y}-\text{R}^{10}$

(m は0から12、 Y は O 、 S または単結合を意味する、 R^{10} は H または (C_1-C_8) アルキルおよび

R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_1-C_8) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する)、 $-\text{CH}_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-\text{X}-(C_1-C_{12})$ アルキル(X は

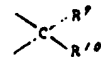
O 、 CO 、 S 、 NH 、 $\text{N}(C_1-C_8)$ アルキル、 SO または

SO_2 を意味する)または

(以下余白)

117158-11978(5)

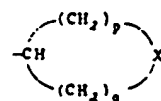
およびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一組になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(/個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_8) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を意味する)を意味する、但し R^9 および R^{10} の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を意味する。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C の R^9 および R^{10} は非置換または/個もしくは2個の Cl 、 Br 、 F 、 I 、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH 、 CF_3 、 (C_1-C_8) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_8)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6 は H 、 F 、または OR^7 を意味する。

R^7 および R^8 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一組になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(/個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アミールから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換されているともよい (C_6H_5) アミール基を及ぼすかまたは、置換されているともよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を及ぼす。）

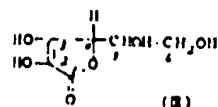
（I）式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを及ぼす化合物はスコルバミン酸（scurbiamic acid）のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたはFを及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グロブフラノーズの異性体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グロブフラノーズの異性体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの異性体である。上記（II）式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-2,4-ジヒドロキシ-5-（1,2-ジヒドロキシエチル）-2,3-ジヒドロフランの異性体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-2,4-ジヒドロキシ-5-（1,2-ジヒドロキシエチル）-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後（IV）式の化合物を称することにする。

（以下余白）

112653-131978 (8)
(III)式で表わされることがある。



（III）式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、（III）式は3-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）：L-アスコルビン酸

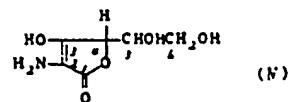
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸（ビタミンC）は3-アミノ-L-グロブフラノラクトン（エノール型）とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は（N）式で表わされる。



（N）式の化合物は、体系的に2-オキソ-2,4-ジヒドロキシ-5-（1,2-ジヒドロキシエチル）-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、（III）式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン（エノール型）：D-スコルバミン酸

としても、2位と3位のヒドロキシル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起る。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起る得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位の（1-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起る場合は、1-アスコルビン酸のよりアセトニド（(IV)式）におい

11455-131978 (9)

てR¹とR²が一致し、（1-アスコルビン酸）を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアキル基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えずにアキル基を選択的に加水分解できる。

出現物質である（V）式で表わされるアキルおよびアセキルは、ジイキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルバミン酸のエーテル、ケキルおよびアセキルはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、通常は2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-0-0-エーテル-1-アスコルビン酸（化合物1）

1-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（12.2g）、ヨウ化エーテル（34.5g）およびDMSO（250cc）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500cc）に加えた。上記の反応で生成する3-0-0-エーテル-1-アスコルビン酸が沈殿するのでこれをろ取り、母液にトルエン（300cc）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿をろし、メタノール（500cc）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500cc）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、母液を真空下に薄層乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500cc）と混和して、3～5mm厚さの海砂を敷せたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して濃密に充填し、更に3～4mm厚さの海砂を敷せた。どちらの場合も海砂を早らにすることが必要であった。次に、シリカゲル乾燥混合物をヘキサンと混和し、この反応液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が濃密に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状の砂（3～4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液（5ml）をカラムに通じたが、所望の1-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液（5ml）を溶融液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。母核を炭素3せると、3-0-6-ブチル-4-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.63; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-4-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ- (O-アリル)-4-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; P, 4.68

実測値: C, 54.07; H, 4.42; P, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,4-カルボキシ-2-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ)-4-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-α-ペンタデシル-4-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=4-アスコルビン酸/5.29から3.69

2,3-ジ- (O-α-ペンタデシル)-4-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエタール体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.249

3-0-(2-プロモエトキシエチル)-4-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物12)

計算値: C, 56.53; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-α-デシル-4-アスコルビン酸 (化合物13)

収量=4-アスコルビン酸/3.09から2.839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物14)

収量=4-アスコルビン酸/7.69から3.9869

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 48.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-4-アスコルビン酸 (化合物15)

収量=4-アスコルビン酸/2.339から4.949

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-4-アスコルビン酸 (化合物16)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(3-フタルイミドエチル)-4-アスコルビン酸 (化合物17)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(α-ヘキサデシル-4-アスコルビン酸 (化合物18)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ- (O-α-ヘキサデシル)-4-ア

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C, 73.03; H, 11.61; O, 15.36

実測値: C, 72.92; H, 11.58; O, 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基調し

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C, 66.63; H, 10.21

実測値: C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C, 67.26; H, 10.35

実測値: C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル: ν 1737, 1703, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
(297, 98, 63)

2,3-ジ- α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 135, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C, 52.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 52.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3562,

1.3252, 1.2953, 1.2242, 1.1973, 7.463,

7.106, 6.238, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値: C, 50.39; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 1.7032, 1.4994, 1.1985, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 11.84

実測値: C, 74.34; H, 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アイコシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1703, 1738,
3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化

合物 20)

計算値: C, 52.65; H, 5.30

実測値: C, 52.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C, 52.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 52.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン),
262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C, 62.22; H, 6.17

実測値: C, 62.02; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン),
176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1735, 2840,
2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O- α -エタラデルイソアスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 62.3; H, 10.4

実測値: C, 64.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.0; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-シノチルア(ノプロル))-3
-O- α -オクタデル-L-アスコルビン酸・
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 62.3; H, 10.26; N, 2.55;

112558-131978 (12)

C, 64.6

実測値: C, 62.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル-56-O-ベンジリデン
-L-アスコルビン酸 (化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), 56-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムノトランド (324 mg) およびヨウ化 α -ブチル (105 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 5.63

実測値: C, 59.33; H, 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化
合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル-56-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出発物質のおよそ50-60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.8時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル-56-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 554 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 32, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-56-O-ベン
ジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

析およびその他の物理化学的測定法により、実例
例ノの生成物が同様な形で得られたことが分つた。

実例例々

5,6-O-ペンタリデン-1-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(8.23g)をp-ジオキサン
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)
をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪
拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml、
10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し
た木炭で処理し、セルローズでろ過した。ろ液を
濃縮すると、5,6-O-ペンタリデン-1-アス
コルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.17; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

112458-131978 (13)

ては次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-1-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3238, 1755, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-O-ウンデシリデン-1-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実例例5

5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-1-アスコルビン酸(化合物36)

1-アスコルビン酸(8.8g)をp-ジオキサン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1時間攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗淨した。洗淨物(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-1-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.66g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3250 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-O-(1-クロロノルマルエチリデン)-1-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 38.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 38.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ペンシル-2-フェニルエチリデン)-1-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下承口)

実例 6

3-O- α -オクタゲル- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 39) の調製

β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (30g), ナトリウムノテレート (3g), 臭化 α -オクタゲル (30g) および DMF (400ml) で調製した反応液を常温で約 5 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる希望の 3-O- α -オクタゲルエーテルを実例 1 の方法で精製した。クロマトグラフィー後、精製した 3-O- α -オクタゲル- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (約 4.5g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870, 2930 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.4$

測定: $\text{pK}_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 43)

測定: $\text{pK}_a = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロモエトキシエチル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 44)

計算値: C, 42.7; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $\text{pK}_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010, 3300 cm^{-1}

2,3-ジ-O- α -オクタゲル- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアターム種としては次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジノルメチルエチリデン)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 40)

測定: $\text{pK}_a = 1.059$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フルリイミドエチル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 41)

測定: $\text{pK}_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルノルメチル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000, 3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノベンジル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260, 3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 48)

測定: $\text{pK}_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}

3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)

計算値: C, 61.7; H, 6.3

実測値: C, 59.9; H, 5.7

赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}

測定: $pK_a = 1.07$

マス・スペクトル・ピーク: 330, 335

3-O-6-オクタゲシム-5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)

計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 19.1; Cl, 7.1

実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 19.0; Cl, 7.3

測定: $pK_a = 9.0$

マス・スペクトル・ピーク: 502, 453

赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}

3-O-6-ベンツゲシム-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}

測定: $pK_a = 1.09$

マス・スペクトル・ピーク: 426, 411

2,3-ウ-6-6-ベンツゲシム-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 636, 621

3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9

実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 324, 309

2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)

マス・スペクトル・ピーク: 446, 431

測定: 測定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}

2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)

赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2930, 3020 cm^{-1}

測定: 測定する基無し

マス・スペクトル・ピーク: 424, 409

3-O-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2940,

3540 cm^{-1}

測定: $pK_a = 1.079$

マス・スペクトル: M^+ 387

3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)

測定: $pK_a = 1.040$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 297, 282

3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.3-1.4 (3重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)

3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-O-β-D-ヘキサシル-β-D-0-(1-Methyl-4-methylpyridin)-L-Ascorbinol (化合物 60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-β-D-デシル-β-D-0-(1-Methyl-4-methylpyridin)-L-Ascorbinol (化合物 61)

赤外線スペクトル・ピーク: 356, 345

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(2-Methyl-4-methylpyridin)-β-D-0-(1-Methyl-4-methylpyridin)-L-Ascorbinol (化合物 62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1HMR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 5.38 (一重線, 3H), 3.6-4.7 (多重線, 8H)

実験例 7

2-O-ベンジル-3-O-β-D-ヘキサデシル

-L-Ascorbinol (化合物 63) の調製

3-O-β-D-ヘキサデシル-L-Ascorbinol (0.932 g) を無水 DMF (2.5 ml) に溶解した。この溶液を、磁気攪拌器、乾燥剤の管および滴加用漏斗を装備した 50 ml 容の 3 片付丸底フラスコに入れた NaH (2.45 g, 100 mmol) の無水 DMF (10 ml) 懸濁液に、室温で窒素雰囲気中のつり子を加えた。反応液を 2.5 分間 (H_2 の発生が止まるまで) 攪拌すると、3-O-β-D-ヘキサデシル-L-Ascorbinol の (2 位のヒドロキシの) ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル (0.295 g) の無水 DMF (2 ml) 溶液を加え、室温で約 50 分間攪拌した。反応温度を 70°C まで上げ、更に 50 分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (食塩水) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を本液で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒として酢酸エチル・トルエン (1:9) を用いたシリカゲル 60 のクロ

マトグラフィーにかけた。TLC で所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、調製した 2-O-ベンジル-3-O-β-D-ヘキサデシル-L-Ascorbinol を含む黄色のろう状固形物 (6.94 g) を得た。収率: 6.2%。

計算値: C, 70.99; H, 9.45

実測値: C, 71.05; H, 9.63

^1HMR : δ 2.35 (一重線, 3H), 5.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 452, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

調製は (成長過程の一環として) 血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる前に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を要する 1 つの方法は次の試験方法によるものである。

血管形成因子を含むライソゾーム・ミトコンドリアのペレットを、3683 モリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを 1.5% フィコル (Ficoll) (7-8 ml) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム・ミトコンドリアペレットの注射による染色の標準に対して 8-10 本の屈曲血管 (serpentine vessels) が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム・ミトコンドリア調製液当りの血管形成因子の量を、誘起される屈曲血管の数が 8-10 本の屈曲血管内になるように高低させて調整する。

次に、体重 20-22 g の 15 SPF/ND4 系統性マウスの各々の左側を剃毛し、5 匹ずつの 3 群に分ける。第 1 群には、1.5% フィコルで希釈したライソゾーム・ミトコンドリア調製液 (0.20 cc) を体腔に皮下注射した。その後、第 1 群のマウス各々に、被検化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液 (0.5 cc) を腹腔内投与する。この最初の投与量は通常 300 mg/kg とする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

II型58-13197A (17)

$$\text{阻害率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照値})}{10 \times (\text{阻害剤投与値})}\right) \times 100$$

〔式中、10とは阻害剤の平均値を要す〕

下記の例1、例2、例3に試験結果を示す。

例1は(1)式においてR¹とR²が共にHである化合物に關し、例2はR¹とR²でノノナルエチリデン基を形成する化合物に關し、例3はR¹とR²がベンジリデン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O-α-イソラテラル-5-0-(ノノナルエチリデン)-シ-アスコルビン酸の、阻害による異性化を阻害する活性について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を例4に示す。

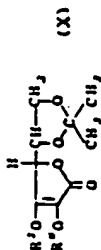
(以下余白)

と得ようになる用量で2倍角投を行なう。例2群のワックスには、フィコルで角化したライソゾーム-ミトコンドリア懸濁液(0.5%)を体腔に皮下注射し、尾端(0.5%)のみを腹腔内投与する。ワックスを24時間後に剥離し、マウスを各々剃毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。ワックスの皮膚を腹面(flesh)から背中にかけて真一文字に切り、背中の後端から同様に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノノナルエチリデンの切片が得られるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から慎重に切り離す。この皮膚切片を真直しに置くと、皮膚に埋したライソゾーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を種やかに平にし、両眼用解剖鏡を用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の周りの阻害血管を観察し、その数を計測する。阻害血管の数を観察すると、阻害剤の効果を全て同じにする(ノノナル)。各々の群の阻害血管の数の平均を算出する。そして、下式から阻害率(%)を計算する。

例 / 表

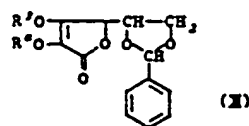


化合物番号	R ¹	R ²	平均阻害率(%)	投与量範囲(μg/鼠)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	36	150-300
3	4-クロロベンジル	H	39	25-300
4	3-プロモベンジル	H	74	300
7	3-フルオロベンジル	H	52	25
8	10-クロロベンジル-α-ノナル	H	41	25
9	α-ベンジル	H	50	300
10	α-ベンジル	α-ベンジル	38	25-300
11	2-プロモエトキシベンジル	H	36	300
12	3-フエノキシベンジル	H	48	300
13	2-フエノキシベンジル	H	53	300
14	α-ヘキシル	H	31	25
15	α-ヘキシル	α-ヘキシル	13	25-150
17	α-イソブチル	H	82	25-300
18	α-イソブチル	α-イソブチル	52	25
21	3-クロロベンジル	H	41	25
22	4-クロロベンジル	H	36	25-300
23	3-トリフルオロメチルベンジル	H	53	25-300
24	3-メチルベンジル	H	54	25
25	2,4,6-トリメチルベンジル	H	47	25-300
30	2,4,6-トリメチルベンジル	H	55	25



観測 番号	日	時	風向	平均風速 (%)	浮子風速 (m/sec)
36	11		N	48	10
37	0-2700Z		N	38-52	33-100
41	2-7000Z	1100Z	N	30	120
42	3-4100Z	0200Z	N	12	10
44	3-7000Z	0500Z	N	71	340
45	0-2700Z		0-2700Z	18-53	23
46	4-1700Z		4-1700Z	47-52	23-150
47	4-7000Z		4-7000Z	43	323
48	4-1200Z		N	42-53	150
49	3-7000Z	1700Z	N	36	150
51	0-2700Z		N	13-53	23-150
52	0-2700Z		0-2700Z	13-53	23-150
53	3-7000Z		N	37-52	23
54	4-1700Z		4-1700Z	36-91	23
56	11-1700Z	0400Z	N	67	150
57	4-1700Z		N	37-72	373-150
58	1500Z		N	13	10
59	0-700Z		N	40	10
60	0-2700Z		N	41	10
61	0-2700Z		N	48	10
62	3-1700Z		N	28 41	10-240

第 3 表



R^1	R^2	収率(%)
n-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

● 150 磅/吋 腹腔内投与

第 4 表

3-0-0-オクタジール-56-0-(ノ-メ
ナレエテリダン)-L-アスコルビン酸の昇圧

風腔內投与量 (g/2g)	阻 害 率 (%)	
240	71.78	-74.5
120	66.78, 73.71	-72.5
60	72.50	-62.5
30	58.38	-48
15	45.17	-32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の阻害形成阻害剤としても効果があることを見出した。この阻害特性は、転移が起こり易く化学硬化剤にはあまり反応しないマシソン結(M/O9)塩(Melissen lang (M/O9) crosslink)を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マウソン誘致移検定

マウス胚 (M/O9) 胚は、岡寛道佐子の B-A LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。この胚嚢系はメイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の胚胎バンクから入手した。胚嚢転移の研究に際しては、皮下で生育した胚嚢を無菌的に殺し、はさみで少片に切り刻み、僅やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (MA Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/O9 細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の測定は血球計 (hemacytometer) により決定する。細胞の数は増殖/皿あたり成熟細胞/×10³ 値に換算する。M/O9細胞は正常な雄性 BALB/c マウスに移植注射する。増殖量はマウス/区当り 0.5cc (2×10⁶個の細胞) である。腫瘍細胞を接種する2日前に任意に10匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5cc) を腹腔注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸に関する試験結果を同表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytoxin) を用いた。表中、第1カラムは試験薬剤を、第2および第3カラムは30日または42日目の群当りの測定の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

表 5 表 11月58-131978 (19)

処置薬剤	群当りの測定数 (平均±標準偏差)	
	30日目	42日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.88±0.6	2.06±1.8
サイトキサン (30mg/kg)*	2.4±1.3	---
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (33mg/kg)	1.8±1.2	1.86±1.3
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (33mg/kg) + サイトキサン (30mg/kg)	1.6±0.6	陽性

* サイトキサンは12日目から42日間に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する腫瘍の測定について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6 表

処置薬剤**	群当りの測定数 (平均±標準偏差)	
	16日目	
エマルホア (対照)	6.28±1.04	
アスコルビン酸 (100mg/kg)	3.38±0.6	
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (30mg/kg)	1.07±0.34	
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (100mg/kg)	1.30±0.1	

** 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本剤明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は400または1000mg/kg 以上である。

腺管形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を短くさせる。この試験においては、ラットの背中の刺毛

部分に、被検薬剤を (ICFA投与の30分前に)、ICFA (Incomplete Freund's Adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを1日2回、3日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で4週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (10~300mg) を1日に1回または2回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その発育を4~7日まで遅らせた。ICFA (0.5cc) もそれぞれのラットに1日1回か2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の腺管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン陽性反応法であり以下のようにして行なう。

タイプⅢのコラーゲンをストラググイツナとニニ

ニ (Srivastava and Mami) [Biochemistry, 10, 3903 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から分離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン用量を 25 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイン D のアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を各匹の生まれつきの Lewis 遺伝ラット (Charles River Breeders, 170-2001) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中、週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシノニルセルロースに懸濁して与える。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \times \times \times$ の $\times \times \times \times$ 試液濃度を、タイプ I のコラーゲンを定量化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Averbach et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969)。

11 国 58-131978 (20)

Andriopoulos et al., Arth Rheum., 19, 412 (1976) を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する凝集反応または凝集阻害反応はラジオイソトピック・イヤー・インデックス・アッセイ (radioisotopic index assay) [Quastala, Immunology, 33, 361, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質崩壊および薬剤の効果は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0-0-0-オクタデシル-5-6-0-0-(ノニルエチリデン)-L-アスコルビン酸および 3-0-0-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 5.0 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減えることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸を用量 5.0 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-5-6-0-0-(ノニルエチリデン)-L-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0-0-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、1.25 mg/kg では後肢容量を約 25% 軽減させ、1.25 mg/kg では後肢容量は対照と差がなかつた。

2,3-ビス-0-(0-オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量 1.25 および 2.5 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-67%)。3-0-(2-トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸を 2.5 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 1.25 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0-0-0-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-0-0-ビス(4-シアノベンジル)-5-6-(ノニルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-0-0-(4-シアノベンジル)-5-6-(ノニルエチリデン)-L-アスコルビン酸および 5-6-0-0-(ノニルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を賦形形成阻害剤として利用する際には、経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口剤としては、(1) 式の化合物の適量を、1 匹以上の服用される飼養上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、薬物、デンプン、填充剤およびその他の所望に応じた飼養上許容される賦形剤の混合物を、点性成

分をそれぞれが100~500mg含むように錠剤に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か数分のノ量を用いる場合は、別錠をつけること。片頭痛投与用には、電物を片頭痛または頭痛として受与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、副作用形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の実用量は、哺乳動物の体重当り10~100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代理人 弁護士 岩崎 光雄



112658-131978 (21)

第1頁の続き

Int. Cl. ⁹	農別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00)		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00)		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00)		6807-4C

⑤発明者 ラツセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アプト1-B3475番
地

⑥発明者 ジェス・アール・ビユーリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

⑦発明者 ステフエン・エル・ブリツグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑧発明者 ジョセフ・ダブリユ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360